

# Statyny a aktywność fizyczna człowieka

Anna Gawędzka<sup>1</sup>, Małgorzata Knapik-Czajka<sup>1</sup>, Jagoda Drąg<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zakład Analityki Biochemicznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

Adres do korespondencji: Anna Gawędzka, Zakład Analityki Biochemicznej, Wydział Farmaceutyczny CM UJ, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, e-mail: anna.gawedzka@uj.edu.pl

## Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD, cardiovascular diseases), do których zalicza się między innymi chorobę niedokrwienną serca, niewydolność i zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze, udar niedokrwienny mózgu oraz choroby tętnic obwodowych, są istotnym problemem zdrowotnym i stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie [1]. Prewencja CVD obejmuje działania mające na celu zapobieganie zarówno nowym, jak i kolejnym przypadkom wyżej wymienionych schorzeń, a także przeciwdziałanie inwalidztwu i przedwczesnym zgonom. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, European Society of Cardiology) z 2016 r., w prewencji CVD zaleca się wdrożenie postępowania łączącego ze sobą zarówno szeroko pojętą edukację dotyczącą zdrowego trybu życia prowadzącego do zwiększenia aktywności fizycznej, zmiany nawyków żywieniowych, redukcji masy ciała oraz zaprzestania palenia tytoniu, jak również farmakoterapię [2]. Decyzja o rozpoczęciu leczenia farmakologicznego uzależniona jest od indywidualnego ryzyka sercowo-naczyniowego (CV, cardiovascular) (niskie, umiarkowane, wysokie lub bardzo wysokie ryzyko CV). Do modyfikowalnych czynników ryzyka CV zaliczane są między innymi wysokie ciśnienie tętnicze, otyłość brzuszna, niewłaściwe nawyki żywieniowe, palenie tytoniu, brak aktywności fizycznej, cukrzyca typu 2 oraz zaburzenia lipidowe (dyslipidemie) [1].

Najczęściej występującą dyslipidemią jest hipercholesterolemia, charakteryzująca się zwiększonym stężeniem cholesterolu całkowitego (TC, total cholesterol) ( $TC \geq 190$  mg/dl; 5.0 mmol/l), wzrostem stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C, low density lipoprotein cholesterol)

**Statins and physical activity in human** · Systematic physical activity is the basis for the prevention of cardiovascular disease (CVD) and directly reduces mortality due to CVD. It is also recommended as a permanent element of healthy people's lifestyle, which reduces mortality and risk of myocardial infarction. According to the guidelines of the 2016 European Society of Cardiology (ESC), moderate intensity aerobic exercises, including daily activities, such as intensive household work, and exercises such as cycling or brisk walking, are recommended for the prevention of CVD. Regular physical activity is also popular among patients with dyslipidemia using statins to reduce LDL cholesterol. Some studies indicate that physical activity may intensify the skeletal muscle side effects of statin. However, in other studies, it was found that statins do not significantly affect the functioning of skeletal muscles and physical performance parameters. Presently, there are no clear evidence indicating the negative effect of statins therapy on human physical activity.

**Keywords:** statins, physical activity, cardiovascular diseases.

© Farm Pol, 2018, 74(11): 645–650

(LDL-C  $\geq 115$  mg/dl; 3.0 mmol/l) i spadkiem stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C, high density lipoprotein cholesterol) ( $HDL-C \leq 40$  mg/dl; 1.0 mmol/l) w surowicy [3]. Ponadto, czynnikiem ryzyka CV może być stężenie triglicerydów (TG, triglycerides)  $>150$  mg/dl; 1.7 mmol/l [4]. Następnym utrzymującym się we krwi wysokim stężeniu frakcji LDL-C, będącego głównym lipidowym czynnikiem rozwoju CVD, jest dysfunkcja śródbłonna naczyń krwionośnych prowadząca do rozwoju miażdżycy. W celu normalizacji stężenia LDL-C, często konieczne jest wdrożenie farmakoterapii, a lekami z wyboru są obecnie statyny.

Stosowanie statyn oraz uprawianie regularnej aktywności fizycznej jest coraz bardziej

powszechne u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego. Interesujące jest poznanie oddziaływań pomiędzy statynami a aktywnością fizyczną i odpowiedź na pytanie, czy stosowanie statyn negatywnie wpływa na wydolność fizyczną, a w konsekwencji może prowadzić do spadku aktywności fizycznej?

### **Aktywność fizyczna w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego**

Aktywność fizyczna definiowana jest jako wszystkie czynności i zajęcia związane z ruchem (pracą mięśni szkieletowych), wymagające wydatku energetycznego. Czynnikiem warunkującym aktywność fizyczną człowieka jest wydolność fizyczna rozumiana jako zdolność organizmu do wykonania wysiłku fizycznego oraz tolerancja zaburzeń homeostazy wewnątrzustrojowej spowodowanych wysiłkiem. Wydolność fizyczna człowieka zależy między innymi od sprawności mechanicznej mięśni szkieletowych oraz wydajności procesów energetycznych w miocytach. Trening, czyli regularnie uprawiana aktywność fizyczna o określonej intensywności, prowadzi do wzrostu wydolności fizycznej organizmu.

Ze względu na kształtowaną cechę motoryczną, wysiłek fizyczny można podzielić na siłowy, szybkościowy oraz wytrzymałościowy. Wysiłek wytrzymałościowy, który cechuje dłuższy czas trwania oraz przewaga procesów tlenowych w metabolizmie substratów energetycznych, jest podstawą treningu zdrowotnego [2]. Efektem tego treningu jest poprawa funkcji organizmu, w tym funkcji układu sercowo-naczyniowego.

W celu oceny skuteczności aktywności fizycznej w prewencji CVD należy określić intensywność danego wysiłku. Bezwzględna intensywność wysiłku fizycznego, czyli ilość energii, zużywana podczas wysiłku, wyrażana jest za pomocą równoważnika metabolicznego (MET, metabolic equivalent). 1 MET odpowiada zużyciu tlenu przez 40-letniego mężczyznę o wadze 70 kg w spoczynku, w pozycji siedzącej, przez minutę (ok. 3,5 ml tlenu/kg m.c./min) [2]. Natomiast względna intensywność, czyli poziom wysiłku, który wymagany jest do wykonania danej czynności, określana jest z uwzględnieniem indywidualnego stopnia sprawności krążeniowo-oddechowej (maksymalnego poboru tlenu,  $VO_{2max}$ ) lub jako odsetek tętna maksymalnego (maximum heart rate,  $HR_{max}$ ), (wg uproszczonego wzoru  $HR_{max} = 220 - \text{wiek w latach}$ ).

Według wytycznych ESC systematyczna aktywność fizyczna jest podstawą prewencji chorób sercowo-naczyniowych i bezpośrednio zmniejsza śmiertelność z powodu CVD [2, 5, 6]. Jest również zalecana jako stały element stylu życia osób

zdrowych, który redukuje śmiertelność i ryzyko zawału [2].

Według wytycznych American College of Sports Medicine (ACMS) oraz ESC, w prewencji CVD zalecane jest wykonywanie tlenowego wysiłku fizycznego o umiarkowanej intensywności (3–5.9 MET, 64–76%  $HR_{max}$ ),  $\geq 150$  min/tydzień, to jest przynajmniej raz dziennie, przez 30 min, 5 razy w tygodniu lub 75 min/tydzień intensywnych ćwiczeń ( $> 6$  MET; 77–93%  $HR_{max}$ ) trwających minimum 15 min przez 5 dni w tygodniu, lub kombinacje powyższych w sesjach minimum 10 minutowych [2, 7]. Taki rodzaj wysiłku fizycznego obejmuje między innymi codzienną aktywność, jak nasilone prace w gospodarstwie domowym, oraz ćwiczenia, np. jazda na rowerze, spacerowanie szybkim krokiem, nordic walking, jogging, narciarstwo biegowe, jazda na rolkach i pływanie.

Stwierdzono, że wysiłek fizyczny w formie biegania, jazdy na rowerze, pływania, gry w tenisa lub wioślarstwa, wykonywany przez 3 godziny w ciągu tygodnia, może zmniejszać o ok. 22% ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego [6]. Liczne badania wykazały, że trening wytrzymałościowy redukuje nadciśnienie tętnicze [8], powoduje spadek masy ciała [9] oraz poprawia wrażliwość tkanek na insulinę [10]. Regularnie uprawiana aktywność fizyczna wpływa na poprawę profilu lipidowego, a efekty zależą od czasu trwania, intensywności oraz rodzaju treningu (trening wytrzymałościowy vs trening siłowy) [11]. Wyniki badań dotyczących wpływu wysiłku wytrzymałościowego na stężenie LDL-C są niejednoznaczne i wskazują nieistotny statystycznie spadek poziomu tej frakcji cholesterolu lub brak zmian [12]. Stwierdzono natomiast, że trening siłowy powoduje istotny spadek poziomu LDL-C [13, 14]. Wyniki badań Silva i współ. (2016) wykazały, że regularna aktywność fizyczna powoduje istotny spadek stężenia TG oraz wzrost stężenia HDL-C [15].

Regularny, umiarkowany wysiłek fizyczny ma również istotne znaczenie we wtórnej prewencji choroby wieńcowej. Rehabilitacja ruchowa osób po przebytym zawałe mięśnia sercowego powoduje zmniejszenie o ok. 20% umieralności oraz o 25% ryzyka ponownego zawału [16].

### **Statyny**

Statyny, poprzez odwracalną inhibicję reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo koenzymu A (HMG-CoA), hamują szlak mewalonowy i endogenną syntezę cholesterolu, co powoduje obniżenie poziomu LDL-C o 20–50%, TG o 10–20% oraz wzrost stężenia HDL-C o 5–10% w surowicy [17]. Ze względu na zmianę w 2016 r. docelowych wartości LDL-C, zalecanymi lekami z grupy

statyn w farmakoterapii hipercholesterolemii u pacjentów z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego są atorwastatyna oraz rosuvastatyna. Decyzja o wyborze innego leku z tej grupy, czyli fluwastatyny, lowastatyny, pitawastatyny, prawastatyny czy simwastatyny, powinna być podjęta na podstawie wywiadu medycznego [2].

Oprócz działania hipolipemizującego, statyny wykazują wielokierunkowe efekty niezależne od wpływu na poziom lipidów. Prawdopodobne efekty pleiotropowe statyn są związane w dużym stopniu z hamowaniem syntezy izoprenoidów, w tym pirofosforanu farnezyli i pirofosforanu geranylogeranyli, będących metabolitami szlaku mewalonowego. Działania te obejmują między innymi efekt przeciwzapalny i redukcję poziomu białka C-reaktywnego (CRP, C-reactive protein), a także hamowanie prenylacji białek Ras i Rho prowadzące do ograniczenia proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych [18]. Ponadto, hamowanie prenylacji białek prowadzi do wzrostu ekspresji endotelialnej izoformy syntazy tlenu azotu (eNOS, endothelial nitric oxide synthase), co korzystnie wpływa na funkcję śródbłonna. Poprawa funkcji śródbłonna naczyniowego jest również efektem działania antyoksydacyjnego statyn. Obejmuje ono między innymi hamowanie peroksydacji lipidów, co prowadzi do stabilizacji blaszki miażdżycowej. Wśród pleiotropowych efektów działania statyn istotny jest także wpływ na układ krzepnięcia i fibrynolizy. Wykazano, że statyny hamują produkcję tromboksanu A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>, thromboxane A<sub>2</sub>) oraz agregację płytek krwi, jednocześnie zwiększając aktywność fibrynolityczną osocza poprzez hamowanie ekspresji inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI, plazminogen activator inhibitor) i pobudzenie ekspresji tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA, tissue plasminogen activator) [18].

### **Wpływ statyn na funkcje mięśni szkieletowych**

Statyny są lekami dobrze tolerowanymi i wykazują stosunkowo niewiele działań niepożądanych, dotyczących głównie mięśni szkieletowych [19]. Indukowane statynami objawy ze strony mięśni szkieletowych obejmują bóle (mialgia), zmęczenie oraz osłabienie siły mięśniowej (miopatia), a także wzrost aktywności kinazy kreatynowej (CK, creatine kinase) w surowicy bez towarzyszących dolegliwości bólowych [20].

Częstość występowania wzrostu aktywności CK bez towarzyszących objawów mięśniowych u pacjentów stosujących statyny waha się w zakresie od 1,5 do 26%, częstość wystąpienia mialgii od

0,3 do 33%, wystąpienie ciężkiej miopatii dotyczy ok. 0,11% pacjentów [21]. Bardzo rzadko spotykanym działaniem niepożądanym jest rhabdomyoliza wywołana masywnym uszkodzeniem i rozpadem mięśni poprzecznie prążkowanych z towarzyszącą mioglobinurią i znacznym wzrostem aktywności CK w surowicy (>10x górna granica wartości referencyjnej). Szacowana częstość występowania rhabdomyolizy u pacjentów stosujących statyny wynosi 1/10 000 [22].

Ryzyko wystąpienia objawów mięśniowych indukowanych statynami jest różne w zależności od stosowanego leku. Najmniejsze ryzyko osłabienia siły mięśniowej lub wystąpienia bólu mięśni przypisuje się fluwastatynie, prawastatynie i rosuvastatynie [23]. Natomiast simwastatyna uważana jest za lek, który powoduje najczęściej działań niepożądanych ze strony mięśni szkieletowych [24]. Do czynników zwiększających ryzyko miopatii indukowanej statynami należą między innymi wiek powyżej 80 lat, płeć żeńska, choroby wielonarządowe (np. cukrzyca), choroby nerek i wątroby, interakcje z lekami, głównie inhibitorami cytochromu P450, spożywanie dużej ilości soku grejpfrutowego i genetyczne defekty metabolizmu mięśni szkieletowych. Wśród czynników ryzyka wyróżnia się również aktywność fizyczną [19].

Podczas oceny działań niepożądanych statyn na mięśnie szkieletowe, u osób uprawiających aktywność fizyczną, należy pamiętać, że intensywne ćwiczenia fizyczne mogą prowadzić do bólu mięśni niezależnie od stosowanych leków. Trudno jest zatem ustalić, czy objawy mięśniowe indukowane są statynami czy też samą aktywnością fizyczną. Bóle i osłabienie siły mięśniowej indukowane statynami są zazwyczaj symetryczne, dotyczą proksymalnych części kończyn i obejmują duże partie mięśni, np. ud, pośladków. Najczęściej pierwsze objawy mięśniowe indukowane statynami pojawiają się w ciągu 4–6 tygodni od rozpoczęcia leczenia, ale mogą również wystąpić po kilku latach stosowania tych leków. Zgodnie z nowymi wytycznymi ESC z 2016 r. dotyczącymi terapii dyslipidemii, nie powinno się rezygnować ze stosowania statyn, nawet jeśli wystąpiły objawy mięśniowe. W takich sytuacjach należy rozważyć zmianę dawki, rodzaju statyny i ewentualnie włączyć do terapii leki drugiego rzutu w celu osiągnięcia docelowej wartości LDL-C [2].

Istnieje wiele prawdopodobnych przyczyn występowania miopatii indukowanej statynami, między innymi niedobór cholesterolu potrzebnego do zachowania stabilności sarkolemy oraz kanalików T w miocytach [25]. Uważa się również, że spadek poziomu koenzymu Q10 (CoQ10, ubiquinon) odpowiada za występowanie objawów mięśniowych indukowanych statynami [5].

Niedobór CoQ10, będącego niebiałkowym nośnikiem elektronów w wewnętrznej błonie mitochondrium, wynikać może ze zmniejszonej syntezy tego związku w następstwie hamowania szlaku mewanolonowego przez statyny i spadku poziomu pirofosforanu farnesylu. Spadek poziomu CoQ10 może być także następstwem zmniejszonego, pod wpływem statyn, stężenia frakcji LDL-C, będącej główną formą transportu CoQ10 [26]. Stwierdzono, że 30 dniowa terapia atorwastatyną w dawce 80 mg/dzień powoduje istotny spadek poziomu CoQ10 w osoczu pacjentów [27]. Wykazano również, że simwastatyna w dawce 20 mg/dzień oraz prawastatyna w dawce 20 mg/dzień powodują 40% redukcję poziomu CoQ10 w osoczu [28]. Natomiast wpływ statyn na poziom CoQ10 w mięśniach szkieletowych nie jest jednoznaczny. Wyniki niektórych badań wykazują spadek poziomu CoQ10 w mięśniach szkieletowych [29] lub brak znaczących zmian tkankowego poziomu u osób przyjmujących statyny [30, 31].

Warto zauważyć, że aktywność fizyczna, a zwłaszcza intensywny wysiłek fizyczny, prowadzi do spadku poziomu CoQ10 w wyniku zwiększonego zapotrzebowania mitochondriów na ten związek. Zwiększone zużycie CoQ10 spowodowane jest wzrostem produkcji ATP w pracujących mięśniach szkieletowych [26]. Należy zwrócić uwagę na fakt, że u osób zażywających statyny, intensywny wysiłek fizyczny może nasilać indukowany lekami spadek poziomu CoQ10. Niedobór CoQ10 prowadzi do nieprawidłowego funkcjonowania mitochondriów, co przejawia się zaburzeniem procesu fosforylacji oksydacyjnej oraz wzrostem produkcji reaktywnych form tlenu (ROS, reactive oxygene species) w mięśniach szkieletowych [20]. Zmniejszony poziom CoQ10 może zatem skutkować spadkiem siły mięśniowej, bólem mięśni, a w rzadkich przypadkach może powodować uszkodzenie włókien mięśniowych i rabdomiolizę.

### **Wpływ statyn na aktywność fizyczną**

Wyniki badań dotyczących wpływu statyn na wydolność fizyczną oraz na poziom aktywności fizycznej u ludzi są niejednoznaczne. Wyniki niektórych badań wykazały, że objawy mięśniowe, w tym ból i osłabienie siły mięśniowej w przebiegu terapii statynami, mogą być nasilone przez aktywność fizyczną [32]. Natomiast inne badania wykazały, że statyny nie wpływają na funkcjonowanie mięśni szkieletowych oraz parametry wydolności fizycznej [33–35].

W badaniu przeprowadzonym przez Mikus i współ. (2013) z udziałem 37 nieaktywnych, otyłych dorosłych, stwierdzono, że aktywność fizyczna

powoduje 10% wzrost  $VO_{2max}$  w grupie osób trenujących. Natomiast w grupie osób trenujących i przyjmujących simwastatynę zaobserwowano wzrost  $VO_{2max}$  jedynie o 1.5%. Aktywność syntazy cytrynianowej, która odzwierciedla zawartość mitochondriów w mięśniach szkieletowych, wzrosła o 13% w grupie osób trenujących, natomiast w grupie osób trenujących i stosujących simwastatynę spadła o 4,5% [36]. Na podstawie tych wyników można wnioskować, że simwastatyna osłabia wywołany treningiem wzrost poziomu wydolności krążeniowo-oddechowej, przez co hamuje efekt wysiłku fizycznego jako czynnika redukującego ryzyko sercowo-naczyniowe.

Badanie przeprowadzone przez Allard i współ. (2018) wykazało, że stosowanie statyn prowadzi do zmniejszenia wykorzystania substratów energetycznych podczas wysiłku fizycznego i powoduje zmęczenie mięśni szkieletowych [37]. Ponadto, odnotowano spadek zdolności mitochondriów do produkcji ATP (spadek sprawności oksydacyjnej mięśni) zarówno u pacjentów, u których występowały objawy kliniczne niewydolności mięśni szkieletowych, jak i u pacjentów bez objawów uszkodzenia mięśni [37]. Natomiast w badaniach Asping i współ. (2017) nie stwierdzono istotnych zmian aktywności kompleksów łańcucha oddechowego w miocytach zdrowych mężczyzn otrzymujących simwastatynę w dawce 80 mg/dzień lub prawastatynę w dawce 40 mg/dzień przez okres 14 dni [33].

Wyniki badania STOMP (STatins On Muscle Performance study) przeprowadzonego z udziałem 468 pacjentów, przyjmujących przez 6 miesięcy atorwastatynę w dawce 80 mg/dzień lub otrzymujących placebo, wykazały natomiast, że atorwastatyna nie powoduje spadku siły mięśniowej u zdrowych, niewytrenowanych osób [34]. Również Panza i współ. (2016) stwierdzili, że atorwastatyna w dawce 80 mg/dzień, podawana pacjentom przez 6 miesięcy nie wpływa na poziom aktywności fizycznej [35]. Retrospektywne badanie kohortowe obejmujące ponad 33 tysiące uczestników w wieku  $57 \pm 12$  lat ze zdiagnozowaną hiperlipidemią, nie wykazało istotnych zależności między wydolnością krążeniowo-oddechową a terapią statynami. Natomiast systematyczna aktywność fizyczna prowadziła do spadku ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz śmierci z powodu CVD [38]. Interesujące są również wyniki badania kohortowego, obejmującego grupę 3,5 tys. uczestników w wieku od 50 do 66 lat, które wykazało, że statyny istotnie zmniejszają wydolność krążeniowo-oddechową u mężczyzn, co przejawiało się spadkiem  $VO_{2max}$ . Natomiast nie stwierdzono istotnej zmiany  $VO_{2max}$  w grupie kobiet przyjmujących statyny. Wskazuje to na możliwość



występowania zależności pomiędzy wpływem statyn na wydolność krążeniowo-oddechową a płcią, co niewątpliwie wymaga dalszych badań [39].

Prowadzone były również badania nad wpływem statyn na wydolność fizyczną pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego. Stwierdzono, że stosowanie statyn nie powoduje ograniczenia korzystnego wpływu treningu wytrzymałościowego na pojemność tlenową pacjentów po przebytym zawale serca [40].

## Podsumowanie

Według aktualnych wytycznych ESC, aktywny tryb życia powinien być promowany u wszystkich osób, a w szczególności wśród pacjentów z grupy wysokiego ryzyka chorób CVD oraz osób starszych. Niewątpliwie systematyczny wysiłek fizyczny poprawia wydolność krążeniowo-oddechową, z drugiej jednak strony, u osób stosujących statyny, może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia objawów mięśniowych. Spadek siły mięśniowej oraz ból mięśni może doprowadzić do zaprzestania i/lub ograniczenia stosowania tych leków przez pacjentów lub rezygnacji z aktywności fizycznej. Takie postępowanie eliminuje korzyści płynące zarówno ze stosowania farmakoterapii, jak i dobroczynnego wpływu aktywności fizycznej. Nie ma jednak jednoznacznych dowodów wskazujących na negatywny wpływ stosowania statyn na aktywność fizyczną człowieka.

Otrzymano: 2018.10.26 · Zaakceptowano: 2018.11.12

## Piśmiennictwo

- Sardarinia M., Akbarpour S., Lotfaliani M., Bagherzadeh-Khiabani F., Bozorgmanesh M., Sheikholeslami F., et al.: Risk factors for incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality in a Middle Eastern population over a decade follow-up: Tehran Lipid and Glucose Study. *PLoS One*. 2016, 11:e0167623. doi: 10.1371/journal.pone.0167623.
- Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L. et al.: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol*. 2016, 23: NP1–NP96.
- Wozakowska-Kaplon B., Filipiak K.J., Mamcarz A., Barylski M., Cybulska B., Dąbrowski R. et al.: Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce – II Deklaracja Sopocka. Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję, Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Pol.* 2014, 72: 847–853.
- Labuz M.S., Starzyk K., Wozakowska-Kaplon B.: Dyslipidemia aterosklerozy – nieklasyczny czynnik ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych? *Folia Cardiol.* 2017, 12: 86–90.
- Deichmann R.E., Lavie C.J., Asher T., DiNicolantonio J.J., O'Keefe J.H., Thompson P.D.: The interaction between statins and exercise: mechanisms and strategies to counter the musculoskeletal side effects of this combination therapy. *Ochsner J.* 2015, 15: 429–437.
- Chomistek A.K., Chiuev S.E., Jensen M.K., Cook N.R., Rimm E.B.: Vigorous physical activity, mediating biomarkers, and risk of myocardial infarction. *Med Sci Sports Exerc.* 2011, 43: 1884–1890.
- Garber C.E., Blissmer B., Deschenes M.R., Franklin B.A., Lamonte M.J., Lee I-M. et al.: American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults. *Med Sci Sport Exerc.* 2011, 43: 1334–1359.
- Huang G., Shi X., Gibson C.A., Huang S.C., Coudret N.A., Ehlman M.C.: Controlled aerobic exercise training reduces resting blood pressure in sedentary older adults. *Blood Press.* 2013, 22: 386–394.
- Skrypnik D., Bogdański P., Mądry E., Karolkiewicz J., Ratajczak M., Kryściak J. et al.: Effects of endurance and endurance strength training on body composition and physical capacity in women with abdominal obesity. *Obes Facts.* 2015, 8: 175–187.
- Keshel T.E., Coker R.H.: Exercise training and insulin resistance: a current review. *J Obes Weight Loss Ther.* 2015, 5: S5–S10.
- Mann S., Beedie C., Jimenez A.: Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports Med.* 2014, 44: 211–221.
- Kelley G.A., Kelley K.S., Vu Tran Z.: Aerobic exercise, lipids and lipoproteins in overweight and obese adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes.* 2005, 29: 881–893.
- Fikenzer K., Fikenzer S., Laufs U., Werner C.: Effects of endurance training on serum lipids. *Vascu Pharmacol.* 2018, 101: 9–20.
- Sheikholeslami Vatani D., Ahmadi S., Ahmadi Dehghani K., Gharibi F.: Changes in cardiovascular risk factors and inflammatory markers of young, healthy, men after six weeks of moderate or high intensity resistance training. *J Sports Med Phys Fitness.* 2011, 51: 695–700.
- Silva R.C., Diniz Mde F., Alvim S., Vidigal P.G., Fedeli L.M., Barreto S.M.: Physical activity and lipid profile in the ELSA-Brasil Study. *Arq Bras Cardiol.* 2016, 107: 10–19.
- O'Connor G.T., Buring J.E., Yusuf S., Goldhaber S.Z., Olmstead E.M., Paffenbarger R.S. et al.: An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation.* 1989, 80: 234–244.
- Ramkumar S., Raghunath A., Raghunath S.: Statin therapy: review of safety and potential side effects. *Acta Cardiol Sin.* 2016, 32: 631–639.
- Oesterle A., Laufs U., Liao J.K.: Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res.* 2017, 120: 229–243.
- Thompson P.D., Panza G., Zaleski A., Taylor B.: Statin-Associated Side Effects. *J Am Coll Cardiol.* 2016, 67: 2395–2410.
- Golomb B.A., Evans M.A.: Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2008, 8: 373–418.
- Alfirevic A., Neely D., Armitage J., Chinoy H., Cooper R.G., Laaksonen R. et al.: Phenotype standardization for statin-induced myotoxicity. *Clin Pharmacol Ther.* 2014, 96: 470–476.
- Ramachandran R., Wierzbicki A.: Statins, muscle disease and mitochondria. *J Clin Med.* 2017, 6: 75.
- Al-Mohaisen M.A., Ignaszewski M.J., Frohlich J., Ignaszewski A.: P. Statin-associated muscle adverse events: update for clinicians. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2016, 16: e406–415.
- Golomb B.A., Evans M.A., Dimsdale J.E., White H.L.: Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2012, 172: 1180–1182.
- Draeger A., Monastyrskaya K., Mohaupt M., Hoppeler H., Savolainen H., Allemann C. et al.: Statin therapy induces ultrastructural damage in skeletal muscle in patients without myalgia. *J Pathol.* 2006, 210: 94–102.
- Deichmann R., Lavie C., Andrews S.: Coenzyme Q10 and statin-induced mitochondrial dysfunction. *Ochsner J.* 2010, 10: 16–21.
- Rundek T., Naini A., Sacco R., Coates K., DiMauro S.: Atorvastatin decreases the coenzyme Q10 level in the blood of patients at risk for cardiovascular disease and stroke. *Arch Neurol.* 2004, 61: 889–892.
- Ghirlanda G., Oradei A., Manto A., Lippa S., Uccioli L., Caputo S. et al.: Evidence of plasma CoQ10-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol.* 1993, 33: 226–229.
- Duncan A.J., Hargreaves I.P., Damian M.S., Land J.M., Heales S.J.R.: Decreased ubiquinone availability and impaired mitochondrial cytochrome oxidase activity associated with statin treatment. *Toxicol Mech Methods.* 2009, 19: 44–50.
- Lamperti C., Naini A.B., Lucchini V., Prella A., Bresolin N., Moggio M. et al.: Muscle coenzyme Q10 level in statin-related myopathy. *Arch Neurol.* 2005, 62: 1709–1712.

31. Larsen S., Stride N., Hey-Mogensen M., Hansen C.N., Bang L.E., Bundgaard H. et al.: Simvastatin effects on skeletal muscle. *J Am Coll Cardiol.* 2013, 61: 44–53.
32. Noyes A.M., Thompson P.D.: The effects of statins on exercise and physical activity. *J Clin Lipidol.* 2017, 11: 1134–1144.
33. Asping M., Stride N., Sogaard D., Dohmann T.L., Helge J.W., Dela F. et al.: The effects of 2 weeks of statin treatment on mitochondrial respiratory capacity in middle-aged males: the LIFESTAT study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017, 73: 679–687.
34. Parker B.A., Capizzi J.A., Grimaldi A.S., Clarkson P.M., Cole S.M., Keadle J. et al.: The effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation.* 2013, 127: 96–103.
35. Panza G.A., Taylor B.A., Thompson P.D., Erhard L., Capizzi J.A., Grimaldi A.S. et al.: The effect of atorvastatin on habitual physical activity among healthy adults. *Med Sci Sport Exerc.* 2016, 48: 1–6.
36. Mikus C.R., Boyle L.J., Borengasser S.J., Oberlin D.J., Naples S.P., Fletcher J. et al.: Simvastatin impairs exercise training adaptations. *J Am Coll Cardiol.* 2013, 62: 709–714.
37. Allard N.A.E., Schirris T.J.J., Verheggen R.J., Russel F.G.M., Rodenburg R.J., Smeitink J.A.M. et al.: Statins affect skeletal muscle performance: evidence for disturbances in energy metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018, 103: 75–84.
38. Joyner M.J.: Exercise capacity, statins, and cardiovascular events—American College of Cardiology. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/01/11/12/44/exercise-capacity-statins-and-cardiovascular-events> [dostęp: 3.10.2018].
39. Bahls M., Groß S., Ittermann T., Busch R., Gläser S., Ewert R. et al.: Statins are related to impaired exercise capacity in males but not females. Wright JM, editor. *PLoS One.* 2017;12:e0179534. doi: 10.1371/journal.pone.0179534.
40. Kelly J.P., Dunning A., Schulte P.J., Fiuzat M., Leifer E.S., Fleg J.L. et al.: Statins and exercise training response in heart failure patients: insights from HF-ACTION. *JACC Heart Fail.* 2016, 4: 617–624.